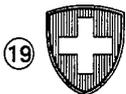




CH 678 632 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 678 632 A5

⑤① Int. Cl.⁵: C 12 M 3/00
C 12 M 1/12
B 01 J 19/32
B 01 J 35/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer: 2366/90

⑦③ Inhaber:
Gebrüder Sulzer Aktiengesellschaft, Winterthur

㉒ Anmeldungsdatum: 16.07.1990

㉔ Patent erteilt: 15.10.1991

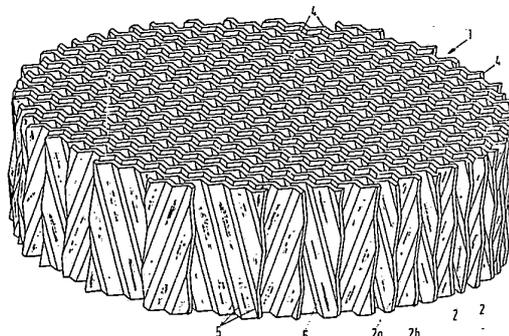
④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.10.1991

⑦② Erfinder:
Stringaro, Jean-Paul, Dr., Bülach

⑤④ Bioreaktor zum Durchführen biologisch katalysierter Reaktionen.

⑤⑦ Der Bioreaktor umfasst ein Gehäuse und mehrere darin angeordnete lagenartige Einbauten (2). Die Einbauten sind gefaltet und berühren sich, so dass zwischen ihnen Strömungskanäle entstehen. Die Einbauten (2) sind doppelwandig unter Freilassung eines Zwischenraumes ausgebildet, in den ein Biokatalysator (4) in freier oder trägerfixierter Form eingebracht ist. Die Wände (2a, 2b) der Einbauten (2) sind durchlässig für die Reaktanden und undurchlässig für den Biokatalysator (4).

Der Bioreaktor ermöglicht die Anwendung eines breiten Spektrums von Biokatalysatoren, erhöht deren Lebensdauer und führt zu kontrollierten Prozessbedingungen.



Beschreibung

Die Erfindung betrifft einen Bioreaktor zum Durchführen biologisch katalysierter Reaktionen sowie eine Rektifizierkolonne mit einem solchen Bioreaktor.

Bei bekannten Bioreaktoren dieser Art werden die Biokatalysatoren üblicherweise auf festen Trägern fixiert und als Schüttung von festen Partikeln in Kugel- oder Pelletform im Reaktionsraum untergebracht, wo sie von den Reaktanden umströmt werden. Als Biokatalysatoren kommen Mikroorganismen, tierische oder pflanzliche Zellen oder Teile davon in Betracht.

Bei den so ausgebildeten Reaktoren entstehen einerseits hohe Druckabfälle, andererseits erfolgt keine einheitliche Konzentrationsverteilung über den Reaktorquerschnitt, so dass die Ausbeute der gewünschten Endprodukte nicht optimal ist.

Für enzymatische Reaktionen sind auch die sogenannten Enzym-Membranreaktoren bekannt, in denen der Biokatalysator in Flüssigkeit gelöst vorliegt und von Ultrafiltrationsmembranen im Reaktor zurückgehalten wird, während die Reaktanden und die Produkte die Membranen passieren können. Enzym-Membran-Reaktoren in den bisher gebräuchlichen Bauweisen, z.B. als Hohlfaser-Membranreaktor, haben den Nachteil, dass die Reaktanden ungleichmässig über den Reaktorquerschnitt verteilt werden, und ausserdem Konzentrationspolarisationsschichten den Stoffaustausch zwischen Biokatalysator und Reaktanden bzw. Produktelösung stark behindern.

Für die chemische Reaktionstechnik hat man vorgeschlagen, sogenannte statische Mischer einzusetzen, die aus einem Zusammenbau von mehreren stationär in einem Mischrohr angeordneten, sich kreuzenden Lagen bestehen, die entweder mit einem festen Katalysatormaterial, beispielsweise mittels eines Bindemittels beschichtet sind oder auch selbst aus Katalysatormaterial bestehen (vergl. beispielsweise die CH-PS 537 208). Diese Ausführungsformen weisen zwar beachtliche Vorteile auf, nämlich eine homogene Temperatur- und Konzentrationsverteilung, eine enge Verweilzeitverteilung und einen relativ geringen Druckabfall, auch bei Einsatz in katalytischen Festbettreaktoren. Jedoch bestehen wesentliche Nachteile darin, dass die Katalysatormaterialien jeweils ausschliesslich an den Oberflächen der in Form von statischen Mixern ausgebildeten Vorrichtungen mit den Reaktanden in Kontakt kommen. Ausserdem ist das Beschichten der Lagen mit dem Katalysator arbeitsintensiv und kann häufig nur mit Hilfe von Bindemitteln, wie z.B. Zwischenschichten aus Aluminiumoxid erfolgen, was die katalytische Wirksamkeit herabsetzt. Bildet man die Lagen selbst aus Katalysatormaterial aus, so setzt dies voraus, dass das Material auf einfache Weise in die gewünschte Form gebracht werden kann. Ausserdem sind solche Materialien unter Umständen sehr kostenaufwendig.

Die Erfindung hat es sich zur Aufgabe gemacht, einen Bioreaktor zu schaffen, der eine lange Lebensdauer der Biokatalysatoren ermöglicht sowie die Verwendung eines breiten Spektrums solcher

Katalysatoren. So soll die Erfindung sowohl für Biokatalysatoren, die in fester Form vorliegen, wie z.B. Mikroorganismen, pflanzliche oder tierische Zellen, trägerfixierte Enzyme etc. verwendet werden können als auch für Enzymlösungen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäss durch die Merkmale des Anspruchs 1 gelöst.

Der wesentliche Vorteil der Erfindung besteht darin, dass bei ihr ebenfalls die an sich für reine Mischverfahren bekannten Eigenschaften ausgenutzt werden, wie z.B. homogene Temperaturverteilung und Konzentrationsausgleich über den Querschnitt, enge Verweilzeitverteilung und sehr wenig bis keine Rückvermischung.

Der homogene Temperatursausgleich und der günstige Wärmeübergang an den Wandungen der Einbauten sind insbesondere massgebend für eine lange Lebensdauer der Biokatalysatoren sowie für hohe Produktausbeute.

Ein vorteilhaftes Anwendungsgebiet der Erfindung ist die Kombination produktinhibierter biokatalytischer Reaktionen mit der kontinuierlichen Produktentfernung mittels Destillation bzw. Rektifikation, sofern die abzutrennenden Produkte dies zulassen.

Einige Ausführungsbeispiele der Erfindung werden in der folgenden Beschreibung anhand der Zeichnung näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 in perspektivischer Darstellung eine Ausführungsform der Einbauten eines Bioreaktors nach der Erfindung,

Fig. 2 ein anderes Beispiel der Einbauten, ebenfalls in perspektivischer Darstellung,

Fig. 2a die Einbauten von Fig. 2 in zerlegter Anordnung dargestellt,

Fig. 3a u. 3b Seitenansicht bzw. Draufsicht einer weiteren Ausführungsform,

Fig. 4 teilweise in Ansicht und teilweise im Schnitt einen Bioreaktor und

Fig. 5 in schematischer Darstellung eine Rektifikationskolonne, die unter anderem ein Biokatalysator-Festbett enthält.

Das in Fig. 1 dargestellte Paket 1 von Einbauten besteht aus parallel zueinander angeordneten, gefalteten Lagen 2, die jeweils zwei Wände 2a und 2b aufweisen, zwischen denen ein Zwischenraum freigelassen ist. In den von den Doppelwänden 2a und 2b begrenzten Zwischenräumen ist ein entsprechend dem Verwendungszweck gewählter Biokatalysator 4 in fester oder flüssiger Form frei oder trägerfixiert eingebracht. Die Wände bestehen aus einem für die Reaktanden durchlässigen und für den Biokatalysator 4 undurchlässigen Material.

Es ist auch möglich, den Biokatalysator in flüssiger Form zwischen die Wände 2a und 2b einer Lage einzubringen und anschliessend in den festen Aggregatzustand überzuführen.

Als Beispiele solcher Biokatalysatoren sind Zellen in Alginate oder Carragenan zu nennen. Es ist ebenso möglich, in die Zwischenräume nur eine kleine Menge des schliesslich wirksamen Biokatalysators einzubringen und dort durch Zellwachstum auf die gewünschte wirksame Menge zu vergrössern.

Gemäss Fig. 1 weist das Paket 1 einen kreisförmigen Querschnitt auf. Die Form des Querschnittes wird der jeweils gewählten Formgebung des in Fig. 1 nicht dargestellten Reaktorgehäuses angepasst, d.h. sie kann auch quadratisch, rechteckig oder polygonzugartig ausgeführt sein.

Die zueinander parallelen Faltungen 5 der einzelnen Lagen 2 verlaufen unter einen Winkel zur Längsachse des Paketes 1, die in Fig. 1 vertikal steht. Die Faltungen 5 von einander benachbarten Lagen 2 kreuzen sich.

Gemäss Fig. 4 weist der Bioreaktor 6 ein zylindrisches Gehäuse 7 auf, in dem Rohre 8 angeordnet sind, die einen Wärmetauschaum 11 durchqueren und deren offene Enden in Rohrböden 9 dicht befestigt sind. In den Rohren 8 sind mehrere gemäss Fig. 1 ausgebildete Pakete 1 übereinander angeordnet, wobei einander benachbarte Pakete jeweils um einen Winkel von 90° gegeneinander bezüglich der Rohrachse versetzt sind.

Am Gehäuse 7 sind Rohrstützen 12 und 13 angeschlossen für das Zu- bzw. Wegführen eines die Rohre 8 umströmenden und dabei wärmeaufnehmenden oder -zuführenden Mediums. Unterhalb der Rohre 8 ist ein Einlassraum 14 für die über einen Rohrstützen 15 zugeführten Reaktanden vorgesehen und oberhalb der Rohre 8 ist ein Auslassraum 16 mit Rohrstützen 17 für das Wegführen des Produktes und der Nebenprodukte angeordnet.

Als Beispiel einer biologisch katalysierten Reaktion sollen im Bioreaktor 6 monoklonale Antikörper hergestellt werden. Hierzu werden in die Zwischenräume jeder Lage 2 (Fig. 1) Maus-Maus-Hybridzellen mit Hilfe einer geeigneten Steriltechnik eingebracht. Die Wände 2a und 2b sind in diesem Fall aus Drahtgewebe mit einer Porengrösse von 5 bis 10 Mikrometer gefertigt. Über den Rohrstützen 15 und den Einlassraum 14 wird ein geeignetes Nährmedium den Rohren 8 zugeführt. Während einiger Tage vermehren sich die Zellen durch Zellteilung, bis die Zwischenräume ganz mit Zellen angefüllt sind. Nun setzt die Bildung des erwünschten Produktes ein, das zusammen mit verbrauchtem Nährmedium über den Auslassraum 16 und den Rohrstützen 17 entnommen und der weiteren Aufarbeitung zugeführt wird. Durch Zu- und Abführen einer geeigneten Wärmeträgerflüssigkeit über die Rohrstützen 12 bzw. 13 wird der Reaktor 6 auf der zugehörigen Kultivationsstemperatur gehalten, die im vorliegenden Fall 37°C beträgt.

Gemäss Fig. 5 ist in einer Rektifikationskolonne 20 eine biologisch katalysierte Reaktion integriert, die in einem Festbettabschnitt 21 abläuft, der mit Paketen 1 gemäss Fig. 1 bestückt ist. Im Abschnitt 21 an der Reaktion beteiligte Edukte werden über zwei Leitungen 24 und 25 der Kolonne 20 zugeführt. Oberhalb und unterhalb dieses Festbettabschnittes 21 sind Stoffaustauschabschnitte 22 und 23 angeordnet, in denen die Stofftrennung der im Abschnitt 21 entstandenen Produkte stattfindet. Die Abschnitte 22 und 23 können in bekannter Weise z.B. als Sieb- oder Glockenböden ausgebildet sein. Vorteilhaft weisen diese aber auch sogenannte Packungskörper mit geordneter Struktur auf, wie sie beispielsweise in der CH-PS 547 120 als statische Mi-

schers beschrieben sind. In diesem Fall werden diese Packungskörper von flüssigen und gas- oder dampfförmigen Phasen im Gegenstrom durchsetzt. Die einzelnen gefalteten Lagen sind hierbei einschichtig ausgebildet, d.h. sie weisen keine Doppelwände mit Zwischenräumen auf.

Am Boden der Kolonne 20 ist eine Ableitung 26 für das flüssige Sumpfprodukt angeschlossen. Ein Teil dieses Produktes wird in an sich bekannter Weise – nach Verdampfung in einem Verdampfer 28 – über eine Leitung 27 in die Kolonne 20 rezirkuliert. Ebenfalls ist in bekannter Weise am Kopf der Kolonne 20 eine Leitung 29 für die Entnahme des gas- oder dampfförmigen Kopfproduktes angeschlossen. Nach Verflüssigung dieses Kopfproduktes in einem Kondensator 30 wird eine Teilmenge als Rücklauf über eine Leitung 31 in die Kolonne zurückgeführt, während die übrige Menge des flüssigen Produktes über eine Leitung 32 aus dem Rektifikationsprozess weggeführt wird. Ausser der im Biokatalysator-Festbett 21 stattfindenden Reaktion der über die Leitungen 24 und 25 eingeleiteten Edukte findet im Abschnitt 21 auch eine Rektifikation des Reaktionsgemisches statt.

Die Vorteile des erfindungsgemäss als Bioreaktor ausgebildeten Festbettabschnittes 21 sind die gleichen wie diejenigen des in Fig. 4 gezeigten Reaktors. Je nach Art des Prozesses kann der Abschnitt 21 auch im unteren oder oberen Teil der Kolonne 20 angeordnet sein.

Als weiteres Beispiel einer biologisch katalysierten Reaktion soll aus konzentrierter Zuckerlösung (Zuckeranteil grösser als 30 Gewichtsprozente) Äthylalkohol gewonnen werden. Als Biokatalysator werden in diesem Fall geeignete Hefe- oder Bakterienzellen verwendet, die – in einem geeigneten Trägermaterial (Carragenan oder Alginat) fixiert – frei oder flockuliert in die Zwischenräume der doppelwandigen Lagen 2 in den Paketen 1 gemäss Fig. 1 eingebracht werden. Die Porengrösse in den Wänden 2a und 2b beträgt bei Verwendung freier Zellen 1 bis 5 Mikrometer und bei Verwendung flockulierter oder fixierter Zellen zwischen 10 Mikrometer und einigen Millimetern. Die Zuckerlösung wird über die Leitung 24 der Kolonne 20 zugeführt und im Festbettabschnitt 21 biokatalytisch in Äthylalkohol umgesetzt. Die Kolonne 20 wird bei Siedebedingungen für das entstehende Äthylalkohol/Wasser-Gemisch und bei für die Zellen geeigneter Temperatur betrieben, d.h. bei Temperaturen zwischen 30 und 40°C und Drücken zwischen 35 und 120 Millibar. Der Äthylalkohol verlässt in konzentrierter Form die Kolonne 20 über die Leitung 32, während verbrauchtes Nährmedium mit geringsten Konzentrationen an Äthylalkohol der Kolonne über die Leitung 33 entnommen wird. Durch das kontinuierliche Abführen von Äthylalkohol aus dem Festbettabschnitt 21 gelingt es, die Konzentration an Äthylalkohol in diesem Reaktionsraum so tief zu halten, dass keine Beeinträchtigung der Reaktionskinetik (Produktinhibition) auftritt.

Gemäss Fig. 2 und 2a besteht das Paket 1 aus mehreren parallel zueinander angeordneten Lagen 42, die jeweils zwischen zwei ebenen Wänden 43 und 43' eine Tasche 46 bilden und die jeweils auf

der Aussenseite der einen Wand 43' Leitelemente 44 aufweisen. Diese Leitelemente bestehen aus gefalteten oder gewellten Blechplatten, die mit der Wand 43' z.B. durch Punktschweissen verbunden sind. Die mit der Wand 43' verbundenen Wellentäler als auch die an der Wand 43' der benachbarten Lage 42 anliegenden Wellenberge bilden Strömungskanäle 45 für die Reaktanden.

Es ist vorteilhaft, die gewellten Blechplatten derart auszubilden, dass die von ihnen geformten Strömungskanäle 45 zur vertikalen Achse der Taschen 46 einen Winkel einschliessen. Einander benachbarte Lagen 42 werden beim Zusammenbau eines Paketes 1 derart zusammengefügt, dass sich die Strömungskanäle 45 benachbarter Lagen kreuzen. Mehrere, in Strömungsrichtung hintereinander angeordnete Pakete werden vorzugsweise um ca. 90° gegeneinander versetzt. Hierdurch wird eine ausgezeichnete radiale Quervermischung der Teilströme der Reaktanden in Art eines statischen Mischers bewirkt.

Die Leitelemente 44 dienen gleichzeitig zur Verstärkung der jeweils mit ihnen verbundenen Lage 42. Die an der Wand 43' der benachbarten Lage anliegenden Wellenberge dienen gleichzeitig zur Distanzhaltung der Lagen. Es sei erwähnt, dass der Begriff «gewellt» auch eine zickzackförmige Profilierung der Platte umfassen soll.

Die die Leitelemente 44 bildenden Blechplatten können auch gelocht sein. Die Leitelemente können aber auch aus Kunststoff oder einem Drahtgewebe und dgl. bestehen.

Die Wände 43 und 43', die an ihren seitlichen Rändern miteinander fest verbunden sind, z.B. durch Nieten, Schweissen oder Löten, bestehen erfindungsgemäss aus einem für die Reaktanden durchlässigen, für den Biokatalysator aber undurchlässigen Material.

In die Taschen 46 wird ein entsprechend dem Verwendungszweck gewählter Biokatalysator in fester oder flüssiger Form eingebracht.

Bei der Ausführungsform gemäss Fig. 3a und 3b sind die Leitelemente 44' der Lagen 42 als Stabelemente mit rundem Querschnitt ausgebildet und mit den Wänden 43' z.B. durch Punktschweissung verbunden. Im übrigen gelten alle Angaben zu den Fig. 2 und 2a auch für das Beispiel in Fig. 3 und 3a. Pakete aus den in Fig. 2 und 2a sowie Fig. 3a und 3b gezeigten Lagen können also auch in die Rohre 8 des Bioreaktors gemäss Fig. 4 oder in den Festbettabschnitt 21 der Kolonne 20 gemäss Fig. 5 eingebaut werden.

Patentansprüche

1. Bioreaktor zum Durchführen biologisch katalysierter Reaktionen, mit einem Gehäuse und einer Mehrzahl von darin angeordneten lagenartigen Einbauten, wobei zwischen einander benachbarten Einbauten Strömungskanäle vorhanden sind, wobei die die Einbauten bildenden Wände unter Freilassung von Zwischenräumen ausgebildet sind, in denen ein Biokatalysator in freier oder trägerfixierter Form eingebracht ist, und wobei die Wände der Einbauten

für die Reaktanden durchlässig und für den Biokatalysator undurchlässig sind.

2. Reaktor nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zwischenräume durch doppelwandige Ausbildung der lagenartigen Einbauten gebildet sind.

3. Reaktor nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zwischenräume durch taschenartige Ausbildung der lagenartigen Einbauten gebildet sind, wobei mindestens eine Wand der einzelnen Taschen mit Leitelementen verstärkt ist, die zugleich Wände der Strömungskanäle bilden.

4. Reaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sich jeweils zwei benachbarte Einbauten an ihren Auflagestellen berühren.

5. Reaktor nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Leitelemente aus gewellten Platten bestehen.

6. Reaktor nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Leitelemente aus Stabelementen bestehen.

7. Reaktor nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Leitelemente aus senkrecht zur Taschenebene angebrachten Platten bestehen.

8. Reaktor nach einem der Ansprüche 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die die Wände der Strömungskanäle bildenden Leitelemente einen Winkel mit der Längsachse des Reaktors einschliessen.

9. Reaktor nach einem der Ansprüche 3 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass benachbarte Taschen derart zusammengefügt sind, dass sich ihre Leitelemente im Abstand einer Tasche kreuzen.

10. Reaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Wände der lagenartigen Einbauten aus Drahtgewebe oder Drahtgewirk bestehen.

11. Reaktor nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Drähte mindestens zum Teil aus Metall bestehen.

12. Reaktor nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Drähte aus Glas oder Kunststoff bestehen.

13. Reaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Wände der lagenartigen Einbauten aus einem Vlies aus Kunststoff- und/oder Glasfasern bestehen.

14. Reaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Wände der lagenartigen Einbauten aus einem porösen Material bestehen, wobei die Poren von solcher Grösse sind, dass sie die Reaktanden durchlassen und den Biokatalysator nicht durchlassen.

15. Reaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Wände der lagenartigen Einbauten als semipermeable Membrane ausgebildet sind.

16. Reaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Wände der lagenartigen Einbauten aus einem Sintermaterial bestehen.

17. Reaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Biokatalysator aus Mikroorganismen, tierischen oder pflanzlichen Zellen besteht.

18. Reaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Biokatalysator aus trägerfixierten Enzymen besteht.

19. Reaktor nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, dass er ein Trägermaterial enthält, das nach dem Einfüllen in die Zwischenräume in den festen Aggregatzustand überführt werden kann.

20. Reaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Biokatalysator in einer Flüssigkeit gelöst ist.

21. Reaktor nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, dass er einen Biokatalysator enthält, der in den Zwischenräumen auf einem Träger fixiert werden kann.

22. Biologisch katalysierte Rektifikationskolonne mit einem Reaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 21.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

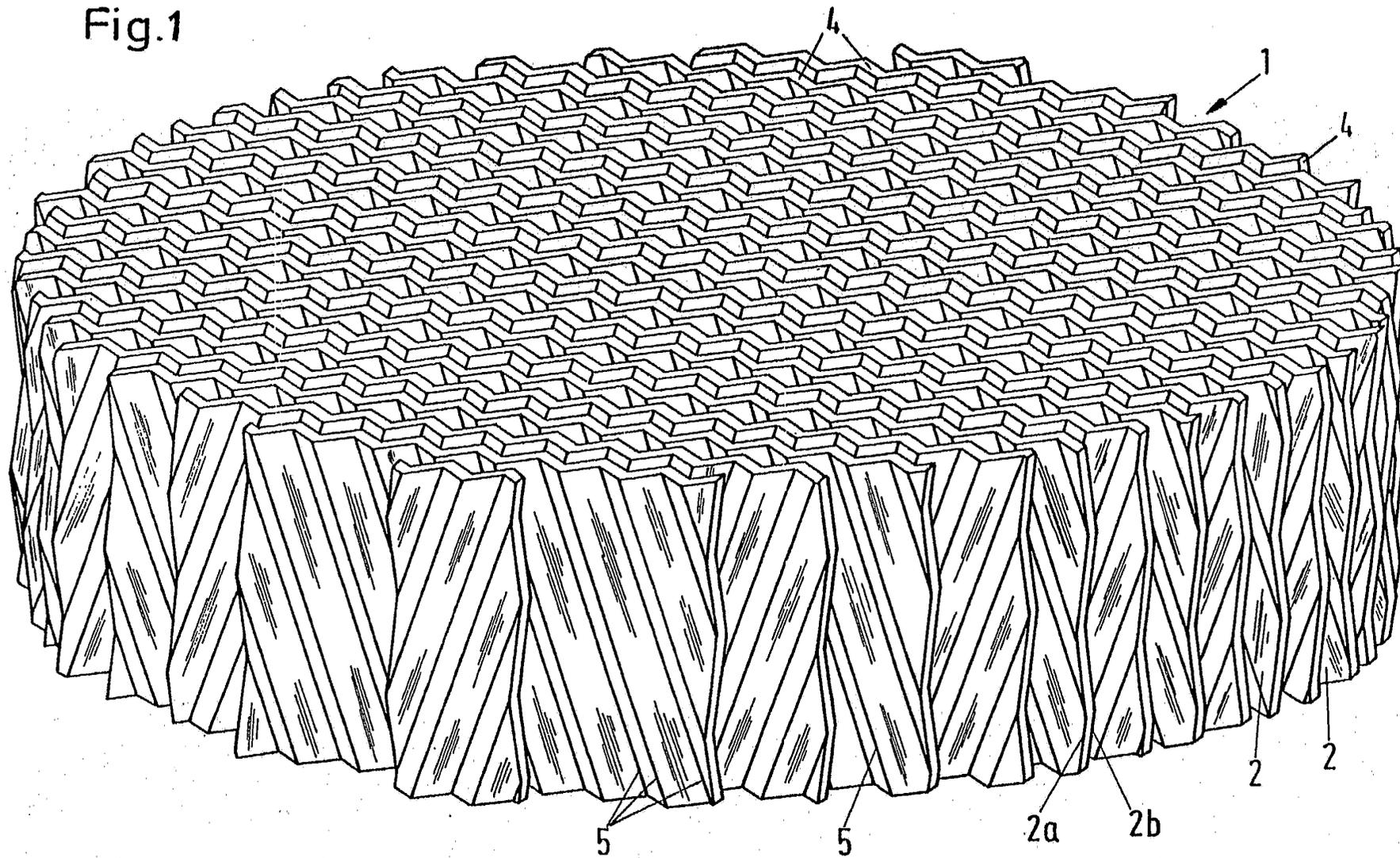
55

60

65

5

Fig.1



CH 678 632 A5

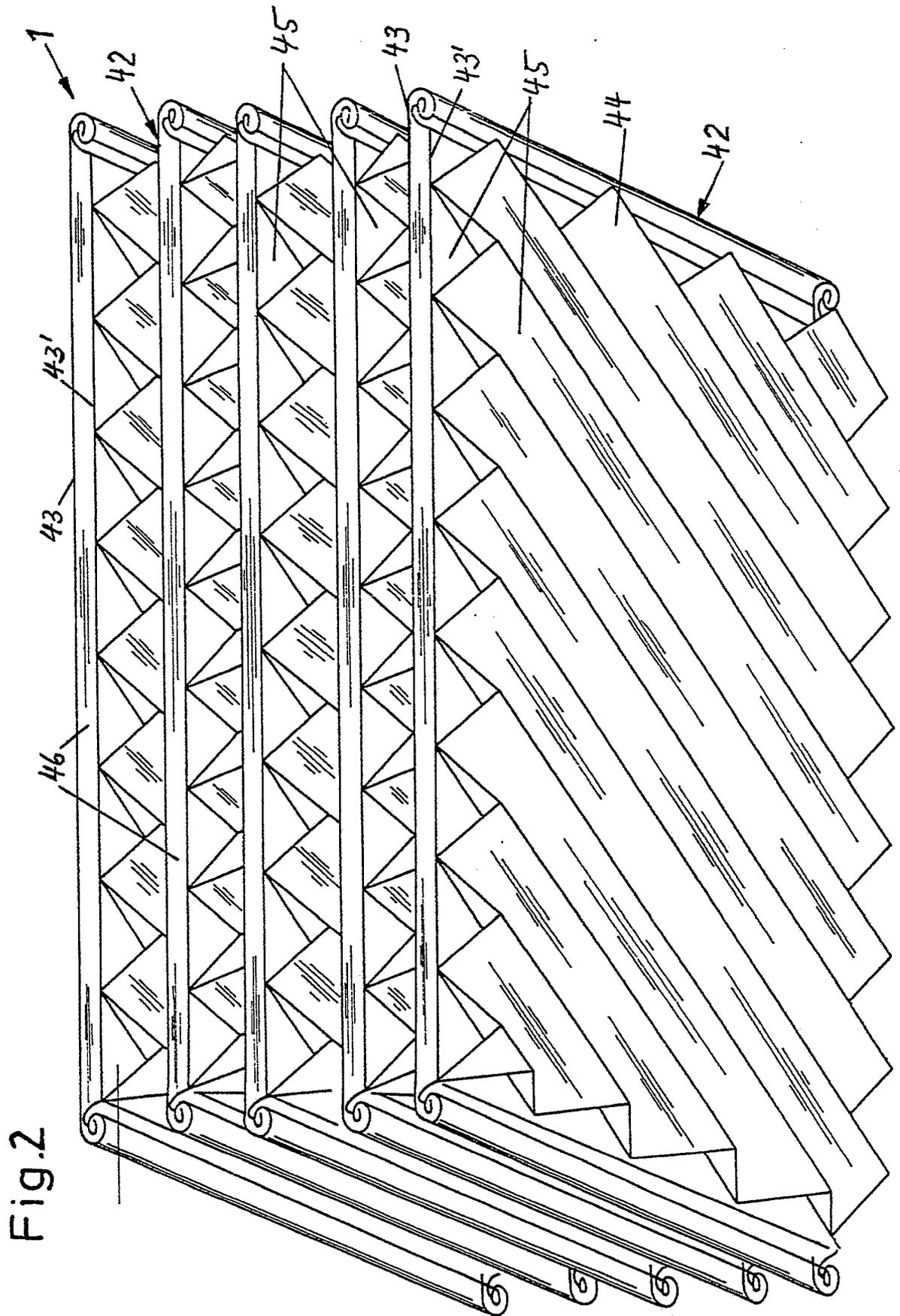
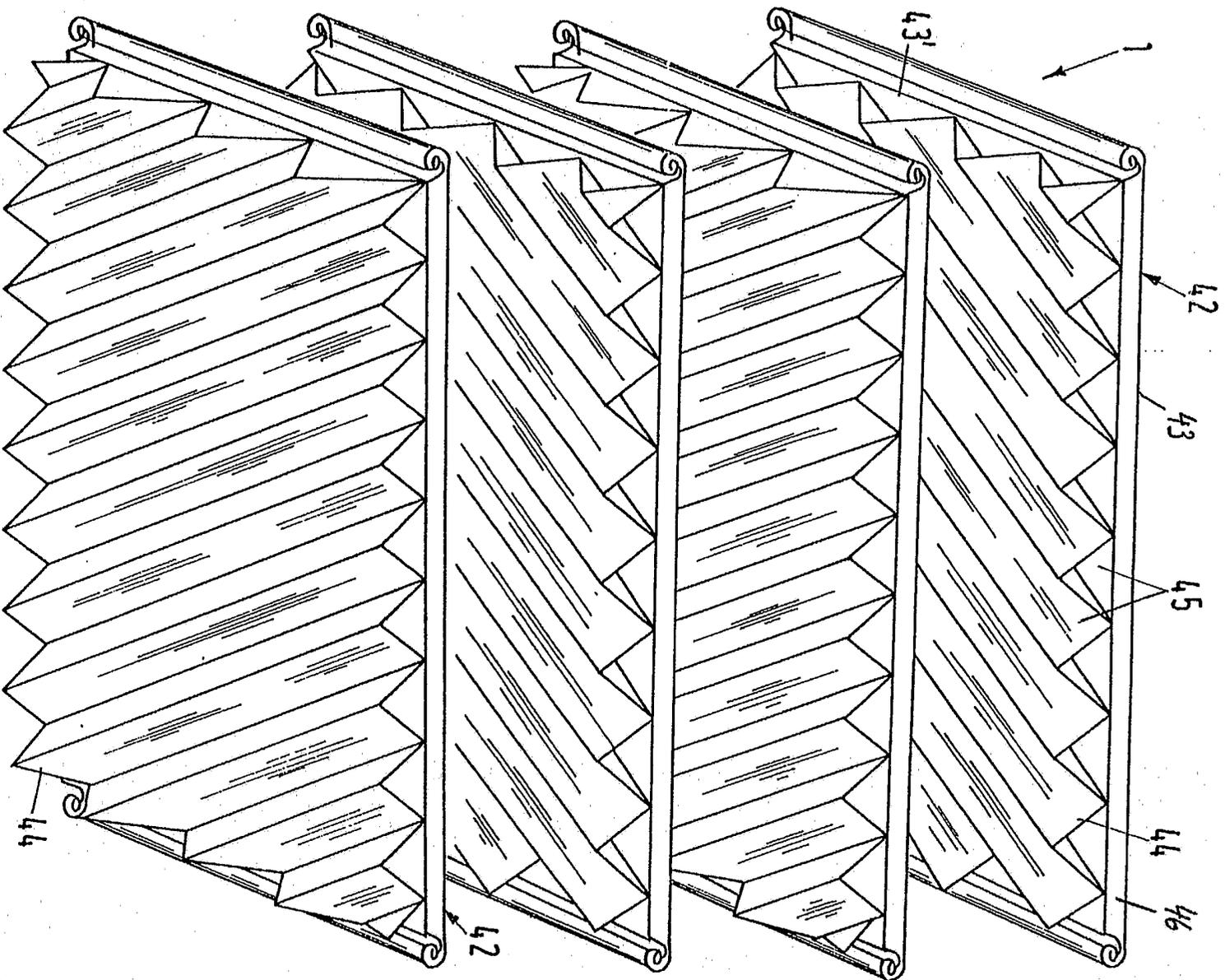


Fig.2a



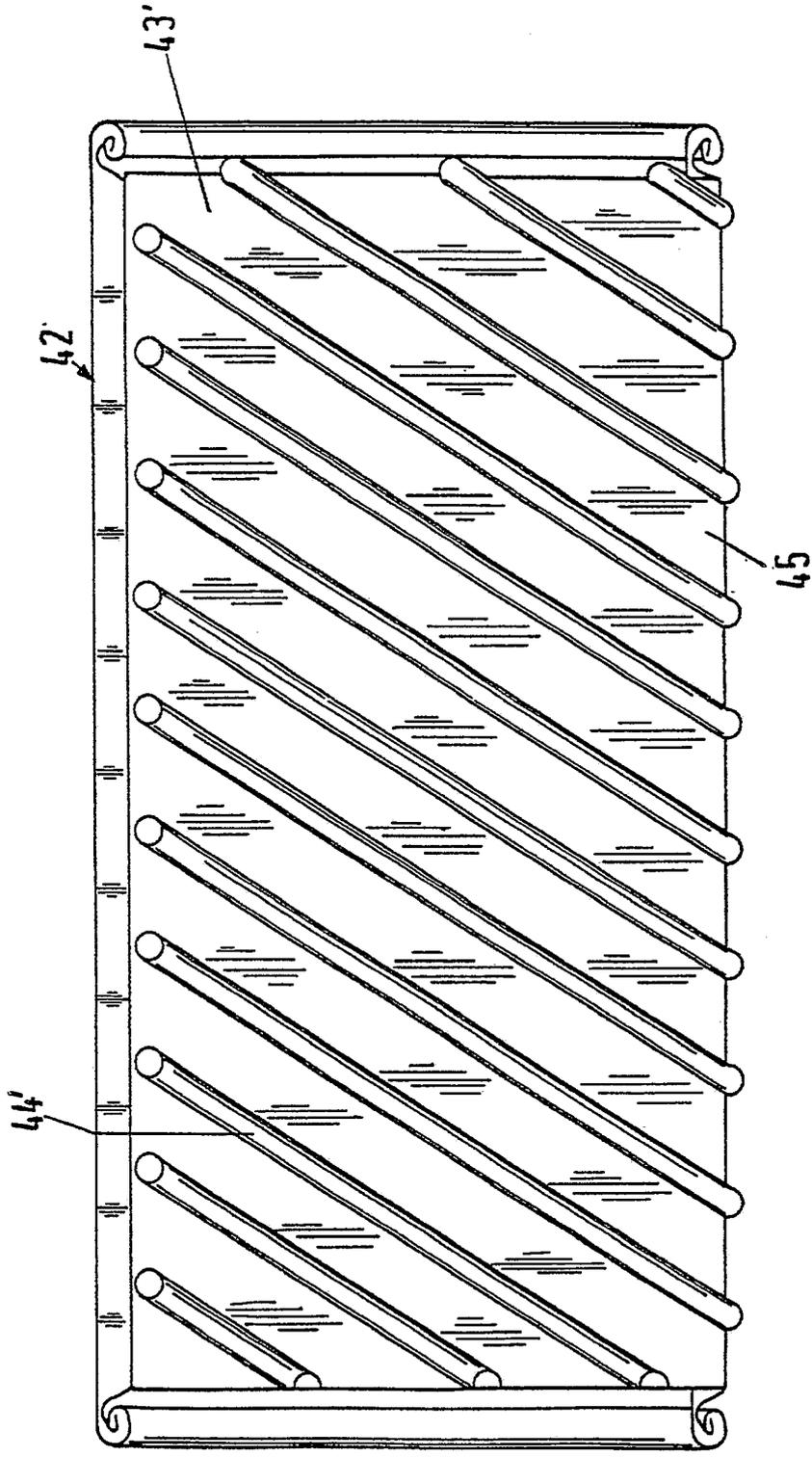


Fig. 3a

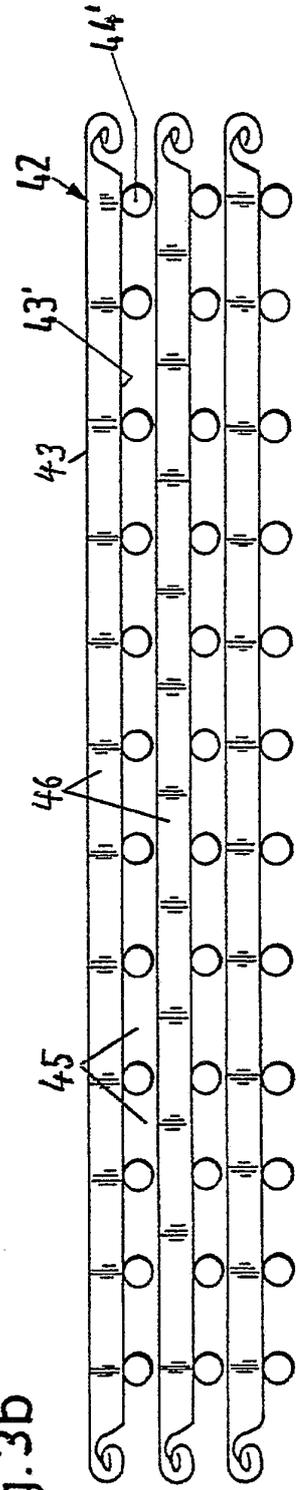


Fig. 3b

Fig.4

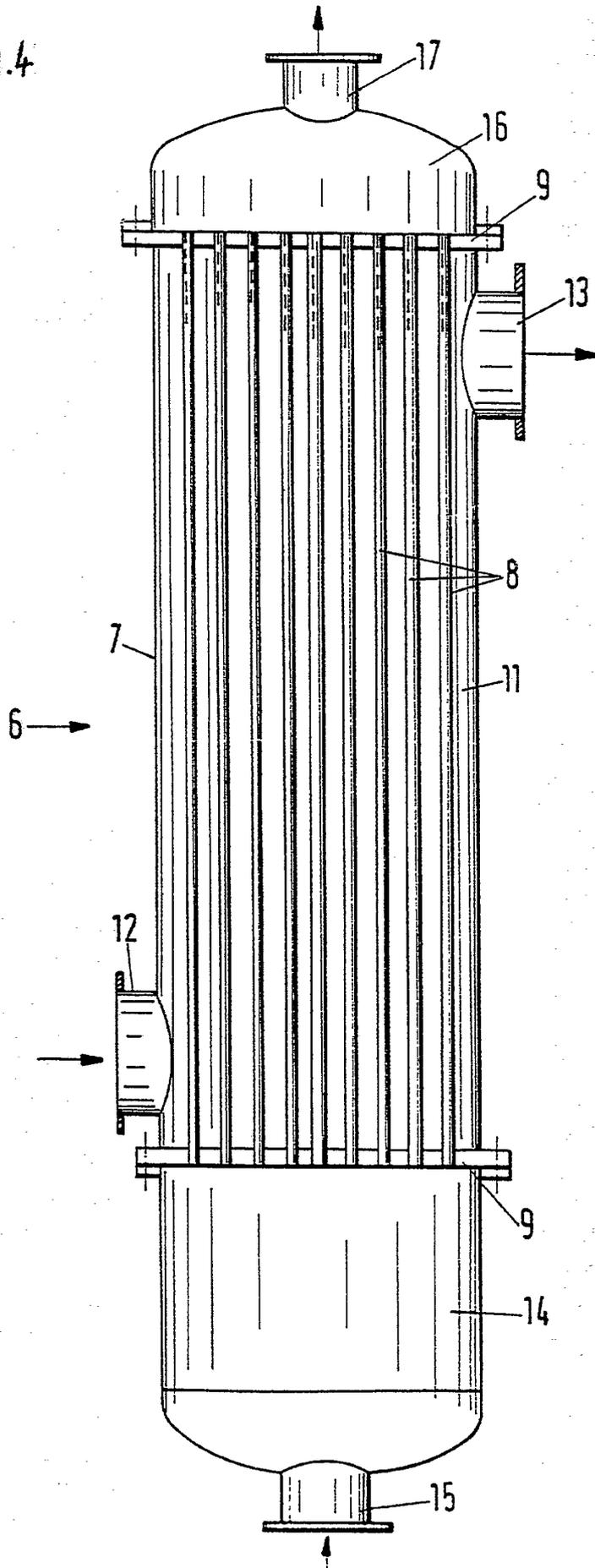


Fig.5

